

本論文はすでに公開されています
本情報はすぐにご利用いただけます

2024 年 4 月 4 日

遺伝的に均質なゼブラフィッシュ近交系の樹立 ～遺伝研究の新しいゼブラフィッシュバイオリソース～

■ 概要

ゼブラフィッシュは広く世界中で使われている脊椎動物のモデル生物ですが、子供の性比がオスメス 1:1 にならないことや近交弱勢⁽¹⁾の現象がみられることから、遺伝的に均質な近交系⁽²⁾は開発されていませんでした。国立遺伝学研究所の酒井研究グループはこれまでに、野生型 IND 系統を 16 世代まで兄妹交配して IM 系統を樹立し、ゼブラフィッシュで継続的な兄妹交配が可能なることを見出していました。しかしながら、この系統は子供が少なく寿命が短いため、研究に使いやすい近交系を樹立できるかが課題でした。

本研究では、IM 系統を引き続いて兄妹交配を行い、20 世代を超えて近交系として樹立するとともに、別の野生型*AB 系統⁽³⁾に着目し、その系統で兄妹交配を行い、あらたに近交系「Mishima-AB (M-AB)」系統を樹立しました。

ゲノムシーケンスの結果、M-AB 系統において相同塩基配列が異なっている率は 0.011%で、M-AB 系統は十分に遺伝的に均質であることが分かりました。さらに、M-AB 系統は多産で丈夫な卵を産み、受精卵への遺伝子改変操作ができることも分かりました。

M-AB 系統を用いることで、行動や薬物反応等の多数の遺伝子がかかわる形質について高い精度の解析が可能となりました。

本成果は情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所の酒井研究グループと青山学院大学の平田研究グループの共同研究によって行われました。



M-AB 系統 28 代目の成魚の写真

■ 成果掲載誌

本研究成果は、国際科学雑誌「Scientific Reports」に 2024 年 3 月 30 日（日本時間）に掲載されました。

論文タイトル: Establishment of a zebrafish inbred strain, M-AB, capable of regular breeding and genetic manipulation

（通常に飼育でき、遺伝子操作が可能なゼブラフィッシュ近交系 M-AB の樹立）

著者: Kenichiro Sadamitsu, Fabien Velilla, Minori Shinya, Makoto Kashima, Yukiko Imai, Toshihiro Kawasaki, Kenta Watai, Miho Hosaka, Hiromi Hirata and Noriyoshi Sakai.

（貞光謙一郎、ファビアン・ベリラ、新屋みのり、鹿島誠、今井裕紀子、河崎敏広、渡井健太、保坂美朋、平田普三、酒井則良）

DOI: 10.1038/s41598-024-57699-3

■ 研究の詳細

● 研究の背景

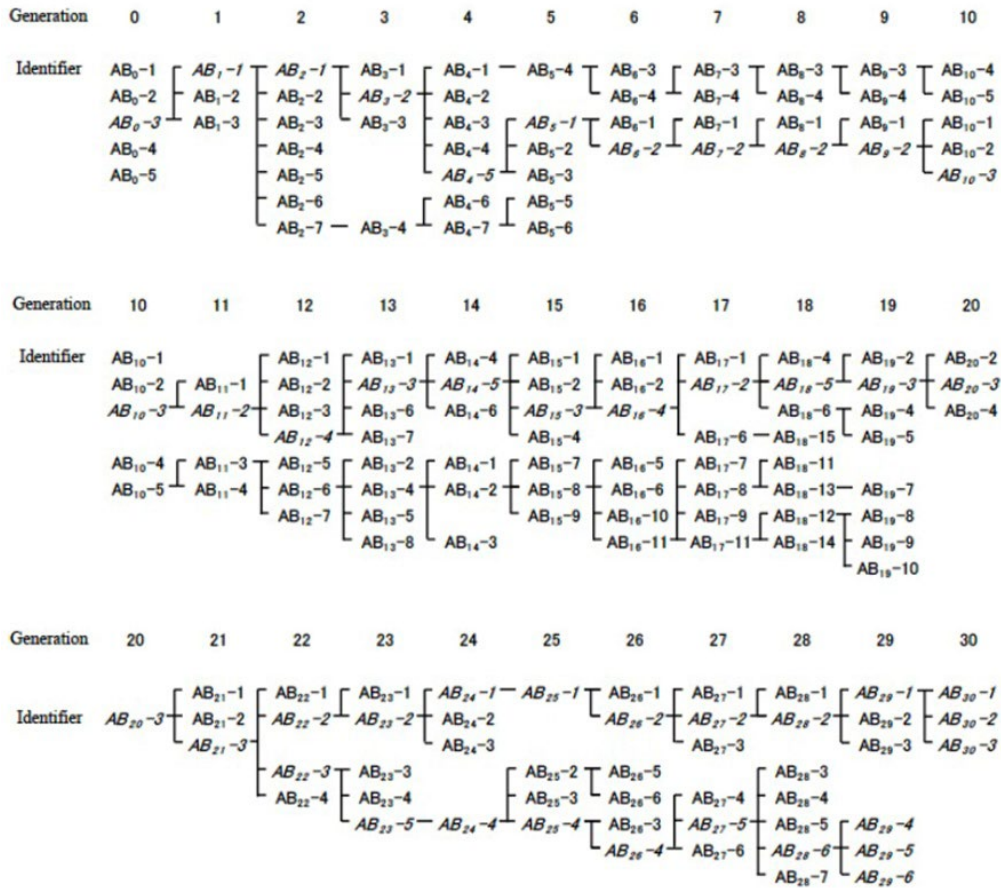
遺伝的に均質な近交系は、個々の遺伝子機能の正確な把握や、行動や薬物反応のような多数の遺伝子がかかわる表現型の解析に不可欠です。マウスやラット、メダカでは 20 世代以上の兄妹交配を行った近交系が樹立されている一方で、多くの生物では兄妹交配を重ねると、近交弱勢により個体の虚弱化や産仔数の低下が起こってしまい、継代維持が困難になります。

これまで、ゼブラフィッシュでは、雌性発生⁽⁴⁾個体と組み合わせて遺伝的に均質な系統の作出が試みられましたが、この系統は虚弱化してしまい、また、十分に遺伝的に均質化できていませんでした。また、マウスやラット、メダカは子供の性が遺伝的に決まるため、オスメスがほぼ 1:1 で現れるのに対して、ゼブラフィッシュは環境要因によって子供の性比が偏ることが知られ、遺伝的均質化の過程でオス化しやすくなることも、ゼブラフィッシュで近交系の樹立が難しい要因でした。

● 本研究の成果

本研究では、国立遺伝学研究所の酒井研究グループが樹立した IM 系統の兄妹交配を続け、近交系化するとともに（現在 50 世代）、別の野生型*AB 系統であらたに兄妹交配を進め、近交系 Mishima-AB (M-AB) 系統を樹立しました（現在 30 世代）。

継代の際には、3-5 ペア一の兄妹を交配して、産卵数と受精率がよく、子供集団に最も異常が認められないペア一を選択することで、近交弱勢を回避しました。また、仔魚の育成法を見直し、受精後 4 日目から餌となるワムシを給餌し、生育過程の個体密度を下げることでオス化を回避することにも成功しました。こうした取り組みにより、遺伝的に均質で、飼育しやすく、受精卵への遺伝子改変操作も可能な近交系 M-AB の樹立に成功しました。



M-AB 系統の兄妹交配の系図

● 今後の期待

ゼブラフィッシュは、ヒトとの相同器官がヒトをはじめとする哺乳動物に比べて単純な構造を持ち、ヒトの遺伝病のモデルとしての研究が進んでいます。本研究で確立した遺伝的に均質な系統を用いることで、行動や免疫、創薬、生活習慣病の研究など、個体差が出やすい研究で、マウスを代替する動物モデルとしてのゼブラフィッシュの活用が進み、遺伝子や疾患の理解が進むことが期待されます。

■ 用語解説

(1) 近交弱勢

近親交配を続けることで、耐性や多産性の低下など、潜在的な有害形質が現れる現象。

(2) 近交系

近親交配を続けることで、大多数の遺伝子座でホモ接合体になっている系統。兄妹交配を 20 回繰り返した後では、98%以上の遺伝子座が固定されることが期待され、マウスとラットでは兄妹交配を 20 回繰り返した系統を近交系と定義している。メダカも同じ基準で近交系が樹立されている。

(3) *AB 系統

ゼブラフィッシュで世界的に使われている AB 系統から、一度有害遺伝子を除去する操作を行って作られた派生系統

(4) 雌性発生

多くの魚類では、精子の雄性ゲノムを不活化し、受精時もしくは第一卵割期に雌性ゲノムを倍加することで発生させることができる。

■ 研究体制と支援

近交系の樹立は遺伝研の基盤研究費と研究プロジェクト支援、科研費（19700372, 21KK0129, 21K06159）の支援を受けて遺伝研酒井研究グループで行い、ゲノム解析は国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）（21ek0109484s1102, 22ek0109484h0003, 22mk0101223h0601, 23mk0101223h0602）、科研費（19H03329）、日本化学工業協会、内藤記念科学振興財団、武田科学振興財団の支援を受けて青山学院大平田研究グループで行いました。

■ 問い合わせ先

<研究に関すること>

- 国立遺伝学研究所 小型魚類遺伝研究室
准教授 酒井 則良（さかい のりよし）
- 青山学院大学 青山学院大学 理工学部
教授 平田 晋三（ひらた ひろみ）

<報道担当>

- 国立遺伝学研究所 リサーチ・アドミニストレーター室 広報チーム

※Zoom 会議での取材にも対応できますので、Zoom 会議をご希望の場合には、その旨お知らせください。

配付先

文部科学記者会、科学記者会、三島記者クラブなど